Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Avaliação dos diferentes tipos de tratamento farmacológico da doença de Alzheimer: revisão integrativa

Evaluation of pharmacological treatment of Alzheimer's disease: integrative review

Davi Feitoza Pinto Marinho[1],
Gardênia Sampaio Moreira[2],
Guilherme Cavalcante Holanda[3],
Mayara Vidal Pinheiro Viana[4],
Raissa Ramalho Rodrigues Fonsêca[5],
Rafaelle Cavalcante de Lira[6].

RESUMO: Objetivo: Realizar um levantamento bibliográfico sobre os diferentes tipos de medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Alzheimer. Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa de literatura retrospectiva com caráter descritivo-exploratório realizada nas bases de dados LILACs e PUBMED, por meio do cruzamento dos descritores "Doença de Alzheimer", "Tratamento farmacológico" e "Progressão da doença", nos idiomas português, inglês e espanhol. Resultados: A amostra final foi constituída de 11 artigos que emergiram as seguintes categorias temáticas: O uso de inibidores da acetilcolinesterase para o tratamento da Doença de Alzheimer no estágio de leve a moderada. Nesse contexto, constatou-se que tais fármacos atuam de maneira multifatorial, sendo capazes de inibir a formação de fibrilas beta-amilóide, reduzir o estresse oxidativo e proteger as células contra toxicidade induzida pelo peptídeo beta-amilóide. Outra categoria temática de grande relevância nesse estudo foi o desenvolvimento de pesquisas promissoras para o tratamento precoce e prolongado do Alzheimer, a exemplo, do P33, um peptídeo pentapeptídeo, como um possível agente neuroprotetor em modelos de doença de Alzheimer. Considerações Finais: Nesse sentido, é notória a necessidade de um direcionamento clínico para a abordagem da terapia farmacológica utilizada, visando sempre as particularidades de cada paciente.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Tratamento farmacológico, Progressão da doença.

ABSTRACT: Objective: To carry out a bibliographical survey on the different types of drugs used in Alzheimer's disease treatment. Methods: This is an integrative retrospective literature review with a descriptive-exploratory nature carried out in the LILACs and PUBMED databases, by crossing the descriptors "Alzheimer's Disease", "Pharmacological Treatment" and "Disease Progression", in the Portuguese, English and Spanish languages. Results: The final sample consisted of 11 articles from which the following thematic categories emerged: The use of acetylcholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's Disease in the mild to moderate stage. In this context, it was found that such drugs act in a multifactorial manner, being capable of inhibiting the formation of beta-amyloid fibrils, reducing oxidative stress and protecting cells against toxicity induced by the beta-amyloid peptide. Another thematic category of great relevance in this study was the development of promising research for the early and prolonged treatment of Alzheimer's, for example, P33, a pentapeptide peptide, as a possible neuroprotective agent in models of Alzheimer's disease. Conclusion: In this sense, the need for clinical guidance for the approach to pharmacological therapy used is clear, always targeting the particularities of each patient.

Keywords: Alzheimer's disease, Pharmacological treatment, Disease progression

DOI: 10.61223/coopex.v15i02.677

1 Graduando em Medicina (UFCG)
2 Graduanda em Medicina (UFCG)
3 Graduando em Medicina (UFCG)
4 Graduanda em Medicina (UFCG)
5 Graduanda em Medicina (UFCG)
6 Doutora em Ciências (Fisiopatologia Clínica e Experimental) pela UERJ e professora da UFCG

INTRODUÇÃO

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa de causa desconhecida, e multifatorial, sendo uma das principais causas de demência, representando entre 60% e 80% dos casos. Ela se manifesta por meio de sintomas como confusão mental, apatia, depressão e dificuldade em lembrar conversas recentes, nomes ou lugares (Alzheimer 's association, 2020).

Nesse contexto, fatores ambientais, genéticos e traumáticos podem influenciar a progressão da doença. Estudos na área de neuropatologia indicam que uma das possíveis causas do Alzheimer está relacionada à deposição de placas de proteína beta-amiloide (APP), acúmulo de emaranhados neurofibrilares hiperfosforilado, ação da neuróglia como mediadora de inflamações, sinalização de neurotransmissores desregulados, atrofia do cérebro e alterações neuronais (Câmara, 2019).

Além disso, a proteína Tau, associada aos microtúbulos que compõem o citoesqueleto, é responsável pela estabilidade dos microtúbulos nas células axonais. Dessa forma, essa proteína é carregadora de grupos de fosfato, e quando em estado patológico aumentam os níveis de fosforilação, desencadeando alterações no metabolismo neurológico, de modo que origina patologias tais quais a Doença de Alzheimer (Wegmann, 2021).

O tratamento do Alzheimer pode ser realizado por meio de intervenções farmacológicas ou não. Nesse sentido, o uso de fármacos busca estimular o aumento da atividade de neurotransmissores cerebrais, como acetilcolina, serotonina, noradrenalina, porém, também pode diminuir os de glutamato e dopamina. Dessa forma, seguindo o tratamento farmacológico, temos os seguintes grupos: Inibidores da acetilcolinesterase, entre eles a Donepezila, Galantamina e Rivastigmina, ou Moduladores dos receptores de Glutamato, como a Memantina (WAR, 2022). Além disso, novas abordagens farmacológicas buscam inibir ações em nível molecular, como a inibição da fosforilação da proteína Tau e a redução das células beta-amiloide.

Nessa perspectiva, almejou-se avaliar os diferentes tipos de tratamento em relação a seus impactos e eficácia no tratamento da doença de Alzheimer

MÉTODO

Para o presente estudo, elaborou-se uma revisão integrativa de literatura de cunho descritivo-exploratório, responsável pela síntese mais ampla de revisão para plena compreensão do fato estudado. Dessa forma, pode-se reunir informações sobre um tema, que será fundamental para futuras práticas médicas, tendo como base a pesquisa fundamentada (Souza, *et al*., 2010).

Para elaboração desta revisão foram seguidas seis etapas sequenciais preconizadas na literatura: definição do tema e questão de pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; avaliação dos estudos incluídos na revisão; análise e interpretação dos resultados e apresentação da revisão/síntese do conhecimento (Sousa *et al*., 2017).

Para definição da questão de pesquisa, utilizou-se a estratégia PICO, composta de quatro elementos indispensáveis para que a pergunta de pesquisa suporte à busca bibliográfica: P - população ou problema; I - intervenção proposta; C - controle ou comparação, porém não cabe para este estudo; O - desfecho, resultado esperado (Stone, 2002). Dessa forma, a questão norteadora foi: Qual o tratamento farmacológico mais eficaz para a Doença de Alzheimer?

Para respondê-la, foi realizada uma pesquisa nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e National Library of Medicine (PubMed), no mês de outubro de 2023, utilizando sempre o operador booleano AND para o cruzamento dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Doença de Alzheimer”, “Tratamento Farmacológico” e “Progressão da Doença”, para o LILACS. Na base PubMed foram escolhidos os descritores controlados do vocabulário MeSH - Medical Subject Headings, na língua inglesa: “Alzheimer's Disease”, “Pharmacological Treatment” e “Disease Progression”, utilizados com o operador booleano “AND”.

Como critérios de inclusão dos estudos, optou-se por artigos com texto completo e de forma gratuita, nos idiomas português ou inglês, publicados no período de 2018 a 2022, com a finalidade de analisar os fármacos mais atuais. Os critérios de exclusão foram: revisões de literatura de qualquer tipo, artigos com testes realizados em animais, artigos que não abordassem o tema da pesquisa ou que não respondessem à questão norteadora e artigos duplicados em mais de uma base de dados (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Publicações encontradas entre os anos de 2018 a 2022 segundo as bases de dados LILACS e PUBMED.

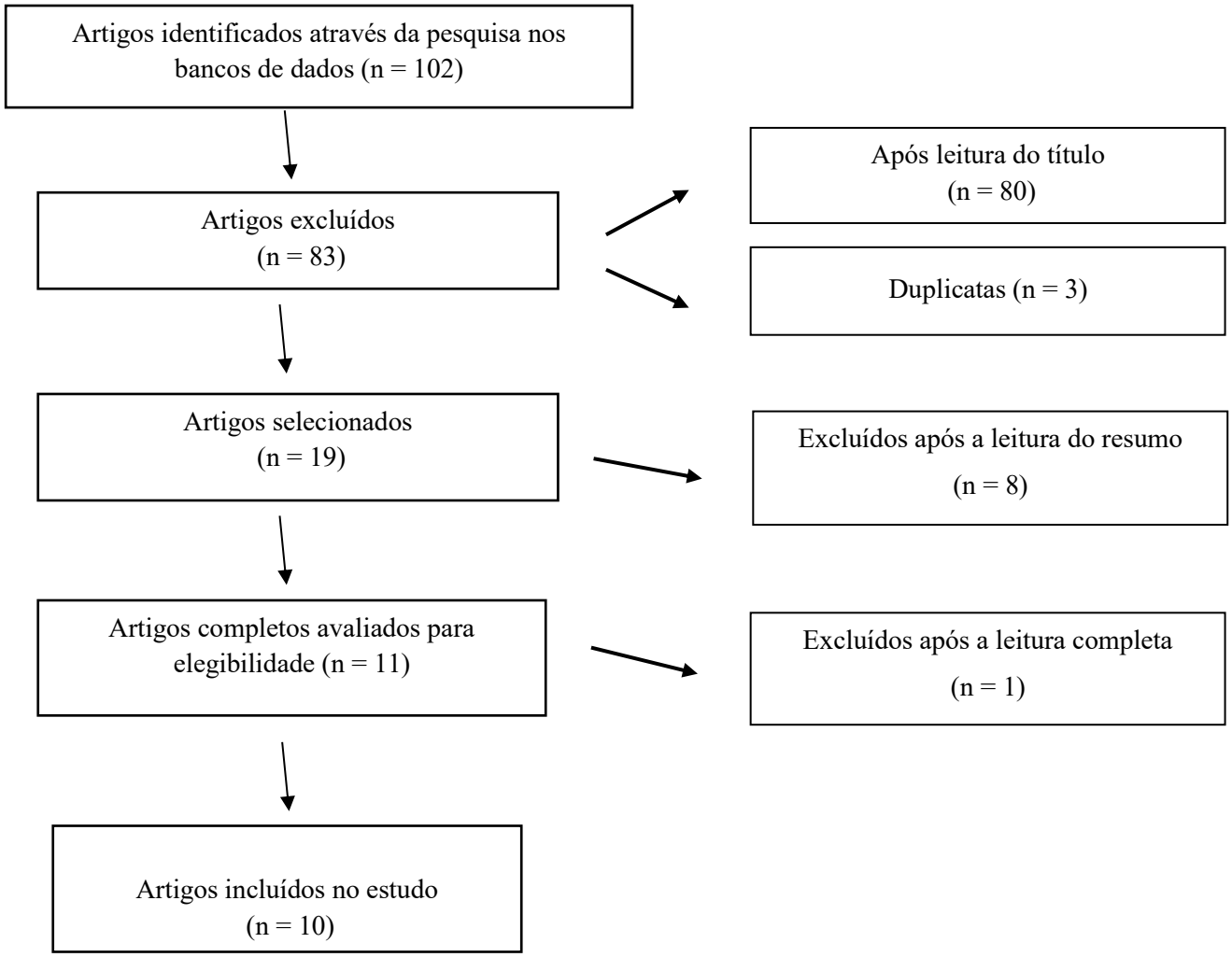
Descritores	LILACS	PUBMED
Doença de Alzheimer OR Alzheimer OR Mal de Alzheimer AND Tratamento farmacológico AND Terapia	26	67
Doença de Alzheimer OR Alzheimer OR Mal de Alzheimer AND Tratamento farmacológico AND Progressão da doença	5	4

Fonte: autoria própria

Após o procedimento de busca eletrônica, as publicações foram pré-selecionadas, inicialmente pela leitura do título e depois com base no resumo. Após a leitura completa dos artigos previamente selecionados, foram identificados os artigos que compuseram a amostra final desta revisão integrativa. No total foram encontrados 102 estudos e selecionados 11 artigos, das seguintes bases de dados: quatro do LILACS e sete do PUBMED.

A **Figura 1** apresenta o fluxograma referente ao processo de seleção dos artigos que fizeram parte da amostra final desta seleção.

Figura 1 - Fluxograma representativo do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Para a coleta de dados, a análise do artigo completo ocorreu de forma aprofundada e descritiva, com intuito de reunir conhecimentos acerca do tema abordado na revisão. Para isto, foram selecionados os dados relacionados a fármacos consagrados e em desenvolvimento para a Doença de Alzheimer, que englobam a ação e as implicações na melhora da saúde dos pacientes (Souza, *et al.*, 2010).

RESULTADOS

Uma análise dos 11 artigos revelou que o uso dos inibidores da AChE é o tratamento farmacológico mais amplamente utilizado e eficaz atualmente, principalmente a donepezila, a galantamina e a rivastigmina. No entanto, estudos envolvendo novos fármacos mostraram-se promissores para o tratamento do Alzheimer, tais como terapias baseadas na amilóide, o uso de lítio, tratamento precoce e prolongado com P33, um peptídeo neuroprotetor promissor, uso de Dronabinol e o uso de fingolimod (FTY720), especialmente na redução dos sintomas e das complicações decorrentes da doença. O Quadro 1 sintetiza as informações disponibilizadas pelos artigos que foram incluídos na revisão integrativa.

Quadro 1 - Apresentação das características dos artigos incluídos na Revisão Integrativa.

Autor e base de dados	Artigo	Método	Principais achados
HUANG, HE e XU (2021). LILACS	Dengzhan shengmai capsule combined with donepezil hydrochloride in the treatment of Alzheimer's disease: preliminary findings, randomized and controlled clinical trial	294 pacientes diagnosticados com doença de Alzheimer foram aleatoriamente distribuídos entre um grupo de tratamento e um grupo de controle, com 147 pacientes em cada grupo. O grupo de controle foi submetido a uma administração diária de 5 mg de cloridrato de donepezila por via oral. Por outro lado, o grupo de tratamento recebeu uma cápsula oral de Dengzhan Shengmai, com uma dose de 0,36 g, três vezes ao dia, seguindo a base estabelecida pelo grupo de controle	O Cloridrato de Donezepila é atualmente o medicamento com maior evidência científica para o tratamento eficaz da Doença de Alzheimer. Quando combinado com a cápsula Dengzhan Shegmain, apresenta resultados ainda melhores, melhorando a função cognitiva e a capacidade de vida de pacientes com a doença de Alzheimer. Além disso, essa combinação reduz a produção de substâncias neurotóxicas, proporcionando maior segurança

BORNES (2019). LILACS	El metilfenidato reduce la apatía en pacientes con Alzheimer / Methylphenidate reduces apathy in patients with Alzheimer's disease	Pacientes diagnosticados com Alzheimer, com pontuação no mini-teste mental igual ou superior a 18 e uma escala de apatia clínica maior que 40, foram incluídos no estudo, assim como aqueles que consumiam inibidores da acetilcolinesterase ou antidepressivos por um período superior a 4 meses e 2 meses, respectivamente. Os participantes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos, metilfenidato ou placebo, por meio de randomização em bloco, acompanhados durante 12 semanas. Todos os participantes iniciaram com uma dose de 5 mg de metilfenidato (ou placebo equivalente) duas vezes ao dia, com uma titulação para 10 mg ao longo de duas semanas	Com a utilização do metilfenidato, os pacientes com Alzheimer apresentaram melhorias significativas na cognição, no estado funcional e na depressão, sendo este medicamento amplamente utilizado para o tratamento da apatia nesses pacientes
Autor e base de dados	**Artigo**	**Método**	**Principais achados**
BORNES (2019). LILACS	El metilfenidato reduce la apatía en pacientes con Alzheimer / Methylphenidate reduces apathy in patients with Alzheimer's disease	Pacientes diagnosticados com Alzheimer, com pontuação no mini-teste mental igual ou superior a 18 e uma escala de apatia clínica maior que 40, foram incluídos no estudo, assim como aqueles que consumiam inibidores da acetilcolinesterase ou antidepressivos por um período superior a 4 meses e 2 meses, respectivamente. Os participantes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos, metilfenidato ou placebo, por meio de randomização em bloco, e foram acompanhados ao longo de 12 semanas. Todos os participantes iniciaram com uma dose de 5 mg de metilfenidato (ou placebo equivalente) duas vezes ao dia, com uma titulação para 10 mg ao longo de duas semanas.	Com a utilização do metilfenidato, os pacientes com Alzheimer apresentaram melhorias significativas na cognição, no estado funcional e na depressão, sendo este medicamento amplamente utilizado para o tratamento da apatia nesses pacientes
CARAMELLI ,et al., (2022). LILACS	Tratamento da demência: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia / Treatment of dementia: recommendatio	Este estudo aborda recomendações referentes aos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para diversas formas de demência, incluindo a demência decorrente da doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo vascular, demência frontotemporal, demência associada à doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy.	Os inibidores da colinesterase (ChEI) donepezila, galantamina e rivastigmina são aprovados para o tratamento da demência leve e moderada da Doença de Alzheimer (DA). Na demência da DA moderada a grave, a combinação de ChEI com o antagonista do receptor NMDA glutamatérgico memantina é recomendada. Os benefícios clínicos podem ser observados nos domínios cognitivo, comportamental e funcional. Apesar de

	ns of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology		informações conflitantes, há evidências de que todos os ChEI podem reduzir a mortalidade na DA, e a galantamina pode diminuir o risco de conversão para demência grave.
DEFRANCESCO (2020). PubMed	Cannabinoid as Beneficial Replacement Therapy for Psychotropics to Treat Neuropsychiatric Symptoms in Severe Alzheimer's Dementia: A Clinical Case Report	Caso clínico de uma paciente do sexo feminino com diagnóstico de DA, que foi examinada semestralmente entre 2008 e 2019, na clínica de memória da Universidade Médica de Innsbruck. Em cada visita, foram avaliados o estado cognitivo e o tratamento farmacológico. Além disso, os NPs foram avaliados por meio do inventário neuropsiquiátrico (NPI).	Como se trata apenas de um relato de caso, não deve ser generalizado sem a realização de testes e pesquisas adicionais. No entanto, observou-se que a introdução do Dronabinol, juntamente com outros fármacos, auxiliou na diminuição dos sintomas de ansiedade e perturbação comportamental.
Autor e base de dados	**Artigo**	**Método**	**Principais achados**
MAIUOLO, et al., (2023). PubMed	Hydroxytyrosol-Donepezil Hybrids Play a Protective Role in an In Vitro Induced Alzheimer's Disease Model and in Neuronal Differentiated Human SH-SY5Y Neuroblastoma Cells	Avaliou-se os efeitos de compostos híbridos combinados com Aβ 1–40 para provocar a fibrilogênese e replicar a patogênese da Doença de Alzheimer (DA). Essa condição foi investigada tanto em ensaios de tubos de ensaio quanto por meio de um modelo in vitro utilizando células de neuroblastoma humano diferenciadas neuronalmente, especificamente, células SH-SY5Y.	As pesquisas com híbridos de HT–donepezil ainda estão em estágio inicial, porém mostraram-se eficazes na proteção contra toxicidade celular induzida por Aβ. Portanto, apresentam potencial para futuro fármaco contra a patogenia da doença de Alzheimer.

SZOGI, et al., (2022). PubMed	Examination of Longitudinal Alterations in Alzheimer's Disease-Related Neurogenesis in an APP/PS1 Transgenic Mouse Model, and the Effects of P33, a Putative Neuroprotectiv e Agent Thereon	Neste estudo, investigou-se as mudanças longitudinais na neurogênese, neuroinflamação e patologia da Doença de Alzheimer (DA) em um modelo de camundongo transgênico (Tg). A partir da avaliação dos potenciais efeitos benéficos do tratamento de longo prazo com P33 sobre as alterações neurológicas específicas da DA.	O estudo investigou o impacto do P33 na neurogênese em ambas as cepas de camundongos, devido à sua eficácia comprovada contra a neuroinflamação induzida pela patologia Aβ em pesquisas anteriores. Entre 8 e 12 meses de idade, observou-se uma redução significativa na proliferação e diferenciação celular no hipocampo. Em camundongos transgênicos (Tg) de 6 a 7 meses, foram notadas elevada astrogliose e ativação microglial relacionadas à neuroinflamação. . O tratamento com P33 resultou em um aumento significativo na neurogênese em animais de 9 meses de idade. Esses achados sugerem que a alteração na neurogênese pode ser uma consequência da patologia da Doença de Alzheimer (DA).
DEVITA, et al., (2021). PubMed	Acetylcholines terase inhibitors and cognitive stimulation, combined and alone, in treating individuals with mild Alzheimer's disease	40 participantes foram distribuídas em três grupos distintos: um grupo que recebeu apenas inibidores da acetilcolinesterase (AChEI) (n = 14), um grupo que recebeu AChEI em combinação com estimulação cognitiva (AChEI + CS) (n = 15) e um grupo que recebeu apenas estimulação cognitiva (CS) (n = 11). A avaliação cognitiva foi realizada no início do estudo e após um período de três meses. Utilizaram-se modelos lineares de efeitos mistos para investigar possíveis diferenças entre os tratamentos em relação às mudanças nos perfis neuropsicológicos dos pacientes.	Os resultados mostram que a CSn (estimulação cognitiva) é um método válido e eficaz como alternativa, especialmente nos casos em que os IAChE são contraindicados. Além disso, observam-se benefícios significativos, como melhoria na recuperação da memória imediata e aprimoramento na recordação tardia
Autor e base de dados	**Artigo**	**Método**	**Principais achados**
YAMASHITA, et al., (2022). PubMed	Long-Term Effect of Acetylcholines terase Inhibitors on the Dorsal Attention Network of Alzheimer's Disease Patients: A Pilot Study	17 pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer (DA) e 9 indivíduos saudáveis foram incluídos neste estudo. A análise de componentes independentes foi conduzida nos dados de ressonância magnética funcional em repouso (rs-fMRI) de pacientes com DA, sendo estratificados em grupos responsivos e não responsivos aos inibidores da acetilcolinesterase (AChEI), de acordo com a variação nas pontuações do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) após 3 a 6 meses de tratamento. Adicionalmente, realizou-se uma	O estudo mostrou que os participantes que responderam ao tratamento com inibidores da acetilcolinesterase (AChEI) apresentaram um aumento significativo nas pontuações do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), especialmente na orientação temporal, em comparação com os não respondentes. Dessa forma, a correlação negativa entre a CF

	Using Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging	análise de conectividade funcional (FC) com base em regiões de interesse nos dados de rs-fMRI pré-tratamento para investigar as alterações associadas à terapia com AChEI.	da rede de atenção dorsal e o plano temporal direito antes do tratamento com AChEI, em conjunto com a alteração nas pontuações do MEEM, pode servir como um biomarcador do efeito terapêutico dos AChEIs na Doença de Alzheimer (DA).
SILVA, et al., (2019). PubMed	Cost-effectiveness analysis of the treatment of mild and moderate Alzheimer's disease in Brazil	Utilizando um modelo de Markov, simulou-se uma coorte fictícia composta por 1.000 indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 65 anos e diagnosticados com Doença de Alzheimer (DA). A simulação abrangeu um período de 10 anos, dividido em ciclos anuais.	A análise probabilística indica que o donepezil é o tratamento mais custo-efetivo para a Doença de Alzheimer leve e moderada. Quanto aos benefícios, o custo do donepezil foi parcialmente compensado pela redução nos custos de cuidados, relacionados à melhoria da função cognitiva e ao atraso no início das fases mais dispendiosas da doença.
PAIS, et al., (2020). LILACS	Early diagnosis and treatment of Alzheimers disease: new definitions and challenges	Analisou-se de forma crítica a literatura relacionada à Doença de Alzheimer (DA), abordando desde as classificações e recomendações mais recentes até os avanços em biomarcadores da doença.	Terapias baseadas em amiloide podem ser mais eficazes nas fases pré-clínicas da doença. O tratamento com lítio em MCI amnéstico reduziu a proteína tau. O uso prolongado de baixas doses de lítio pode proteger contra o declínio cognitivo e preservar a capacidade funcional.

Fármacos inibidores da AChe

A Donepezila é um fármaco que atua inibindo a acetilcolinesterase, uma enzima que inativa a acetilcolina, importante neurotransmissor da função cognitiva. Dessa forma, com a utilização deste medicamento há um aumento na disponibilidade de acetilcolina no cérebro, melhorando a função cognitiva de pacientes com Alzheimer (Huang; He; Xu, 2021). Esse estudo forneceu evidências de que a cápsula de Dengzhan Shengmai em combinação com o cloridrato de donepezila representa uma opção segura e eficaz para o tratamento da DA, melhorando significativamente a função cognitiva e a capacidade diária de vida de pacientes com Alzheimer. Uma outra pesquisa realizada com híbridos de Hydroxytrosol-Donepezil também demonstrou seu papel protetor na DA, sendo capaz de inibir a formação de fibrilas beta-amilóide, reduzir o estresse oxidativo e proteger as células contra toxicidade induzida pelo peptídeo beta-amilóide (Maiuolo *et al*, 2023).

Nesse contexto, estudos realizados demonstram que os fármacos inibidores da AChe como a donepezila, galantamina e rivastigminas são indicados para o tratamento da demência leve a moderada em pacientes com Alzheimer, ocorrendo uma melhora dos sintomas da doença e uma progressão mais lenta. Já, em pacientes com demência moderada a grave devem ser utilizados medicamentos que inibem a acetilcolinesterase em associação com um antagonista NMDA, como a memantina (Caramelli *et al*, 2022).

Além disso, foi realizado um estudo com ressonância magnética, para comprovar que em tratamento de Alzheimer com fármacos inhibidores da AChe, os pacientes apresentam uma alteração na conectividade funcional do cérebro (Yamashita *et al*, 2022).

A combinação de fármacos inibidores (AChEI) com estimulação cognitiva (EC) é o tratamento mais eficaz para pacientes com DA leve. Resultados preliminares mostraram que houve uma melhora geral em pacientes que receberam o fármaco e a EC, em comparação com pacientes que receberam apenas AChEI. Em casos que o tratamento farmacológico com inibidores da acetilcolinesterase não são indicados, a estimulação cognitiva é uma alternativa válida e eficaz no tratamento da DA (Devita *et al*, 2022).

Dessa forma, um estudo realizado evidenciou que donepezil é a opção de tratamento com maior e melhor custo-efetividade para o Alzheimer leve e moderado no Brasil. Esse fármaco, quando comparado a rivastigmina, apresentou um aumento maior na qualidade de

vida dos pacientes (Silva *et al*, 2019).

Terapias baseadas em amilóides

Os anti-compostos amilóides desenvolvidos desde então visam eliminar Peptídeo Ab do parênquima cerebral ou reduzindo sua agregação. O primeiro composto testado, AN-1792, um antígeno AB, não conseguiu demonstrar eficácia em DA leve a moderada e também era tóxica. Em geral, as imunoterapias direcionadas ao Ab foram bem toleradas (Pais, *et al*, 2020). No entanto, foram descritos riscos com imunoterapias passivas. Quatro agentes de imunoterapia passiva, todos anticorpos monoclonais amilóides, estão agora em desenvolvimento em ensaios clínicos de fase III. Apenas o Aducanumab, um anticorpo que se liga a substâncias solúveis e Ab insolúvel e com maior seletividade para monômeros, mostrou uma diminuição na Carga Ab no cérebro e efeitos positivos na cognição e estado clínico (Pais, *et al*, 2020). Dessa forma, as terapias baseadas em amilóide podem ser mais eficazes nas fases pré-clínicas da doença, mas ainda estão em fase de pesquisa e desenvolvimento e não foram aprovadas para uso clínico generalizado. Além disso, a eficácia dessas terapias em pacientes com doença de Alzheimer ainda não foi totalmente estabelecida, mas se mostram promissoras na redução da produção de amilóide, na remoção de amilóide do cérebro e na prevenção da agregação de amilóide.

Uso de Lítio

Descobertas convergentes confirmaram a capacidade do lítio para modular respostas neurotróficas e protetoras no cérebro. Inibição da atividade enzimática de glicogênio sintase quinase 3 beta (GSK3b) é o hipo mecanismo temático para prevenção da fosforilação da tau e, portanto, um efeito neuroprotetor do lítio na doença de Alzheimer (PAIS M, *et al*, 2020). Assim, a longo prazo observou-se que tratamento com lítio amnéstico reduziu os emaranhados neurofibrilares da proteína tau, tais resultados evidenciam que o lítio pode ser futuramente utilizado para o tratamento do Alzheimer, entretanto são necessários mais estudos para estabelecer as doses seguras e eficazes.

Tratamento precoce e prolongado com P33

Estudos realizados com camundongos mostraram o P33, um peptídeo pentapeptídeo, como um possível agente neuroprotetor em modelos de doença de Alzheimer. De acordo com a sua atividade biológica vantajosa, o P33 demonstrou melhorar significativamente a memória espacial em ratos APP/PS1, aumentar o número de dendríticos espinhas e diminuir a densidade de marcadores inflamatórios ,GFAP, Iba1 (Szogi *et al*, 2022). Acredita-se que a P33 possa melhorar a neurogênese e reduzir os processos inflamatórios, possivelmente por meio da modulação da formação de AICD/Fe65 ativo. Além disso, o estudo possibilitou observar que o tratamento farmacológico precoce antes da manifestação dos sintomas pode melhorar o declínio neurológico. Entretanto, tem-se a necessidade de maiores estudos em para comprovar a mesma efetividade nos seres humanos.

Uso de dronabinol

Um pequeno número de ensaios clínicos e vários relatos de casos mostrou que canabinóides como o dronabinol oral (D9 tetrahidrocanabinol, THC) pode ser promissor na redução dos sintomas do Alzheimer. Alguns estudos in vitro em camundongos transgênicos com DA relataram até mesmo a propriedades neuroprotetoras e antiinflamatórias dessas drogas. Até o momento, os agonistas dos receptores canabinóides são comumente usados para tratar náusea, anorexia, dor e ansiedade em pacientes oncológicos e em aqueles com espasticidade grave (Defrancesco, 2020).

Nesse sentido, foi avaliado num estudo de Defrancesco (2020) que após a introdução do dronabinol no tratamento de uma idosa de 65 anos, foi observada a diminuição de sintomas tais quais a agitação e ansiedade. No entanto, o estudo ainda se comprovou limitado, uma vez que não é possível generalizar a eficácia de um tratamento a partir de um relato apenas, sendo, portanto, necessário outros estudos em outros estágios de Alzheimer, bem como diferentes doses, para ver a real eficácia desse tipo de tratamento.

Metilfenidato para redução de apatia em pacientes com Alzheimer

O estudo avaliou a eficácia do metilfenidato no tratamento de apatia em pacientes com Alzheimer leve. Os pacientes do teste foram divididos em dois grupos, um grupo recebeu metilfenidato e o outro recebeu placebo. O resultado mostrou que o metilfenidato está associado a uma melhora significativa na apatia, cognição, funcionalidade e depressão em comparação ao placebo. No entanto, foram relatados efeitos adversos em alguns pacientes, revelando que o fármaco pode representar uma opção para o tratamento de apatia em pacientes com demência leve, porém seu perfil de segurança e duração dos efeitos ainda é incerto (Bornes, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão integrativa, foi possível analisar que há o avanço no surgimento de tratamentos farmacológicos da Doença de Alzheimer não só pelo aprimoramento de antigas drogas, mas também de novas que atuam em em estruturas patológicas específicas dessa doença retardando de maneira significativa a progressão e o estágio do Alzheimer . Desse modo, esses estudos ainda precisam de conclusão e maior testagem afim de promover um tratamento adequado e específico de acordo com o grau de progressão. Nesse sentido, se fazem pertinentes a criação de pesquisas mais elaboradas, a exemplo de estudos randomizados, os quais são uma poderosa ferramenta para a obtenção de evidências para a prática clínica.

REFERÊNCIAS

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **2020 Alzheimer's disease facts and figures**. Chicago, US: Alzheimer's Association; p. 92, 2020.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **ADI World Alzheimer Report 2022**, London, England; p. 283-301. 2022.

BORNES, Maria Florencia Herrera. El metilfenidato reduce la apatía en pacientes con Alzheimer. **Evidencia, actualizacion en la práctica ambulatoria**, v. 22, n. 4, p. e001090-e001090, 2019.

CÂMARA, Alice Barros. Receptores neurais e a doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura sobre as famílias de receptores mais associadas a doença, suas funções e áreas de expressão. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria.** v. 68, n. 3 p. 161-76, 2019.

DA SILVA, Luciana R. et al. Cost-effectiveness analysis of the treatment of mild and moderate Alzheimer's disease in Brazil. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 41, p. 218-224, 2018.

DEFRANCESCO, Michaela; HOFER, Alex. Cannabinoid as beneficial replacement therapy for psychotropics to treat neuropsychiatric symptoms in severe Alzheimer's dementia: a clinical case report. **Frontiers in psychiatry**, v. 11, p. 413, 2020.

DEVITA, Maria et al. Acetylcholinesterase inhibitors and cognitive stimulation, combined and alone, in treating individuals with mild Alzheimer's disease. **Aging Clinical and Experimental Research**, p. 1-7, 2021.

ENGELHARDT, Eliasz et al. Tratamento da Doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 63, p. 1104-1112, 2005.

HUANG, Pan; HE, Xiao-Ying; XU, Min. Dengzhan shengmai capsule combined with donepezil hydrochloride in the treatment of Alzheimer's disease: preliminary findings, randomized and controlled clinical trial. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 67, p. 190-194, 2021.

KARTALOU, Georgia-Ioanna et al. Anti-inflammatory treatment with FTY720 starting after onset of symptoms reverses synaptic deficits in an AD mouse model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 23, p. 8957, 2020.

MAIUOLO, Jessica et al. Hydroxytyrosol–Donepezil Hybrids Play a Protective Role in an In Vitro Induced Alzheimer's Disease Model and in Neuronal Differentiated Human SH-SY5Y Neuroblastoma Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 17, p. 13461, 2023.

PAIS, Marcos et al. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: new definitions and challenges. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 42, p. 431-441, 2020.

SOUSA LMM, et. al. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. Revista Investigação em Enfermagem, 2017; 2:17-26.

SOUZA MT, et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo), 2010; 8(1):102-106.

STONE PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. Appl Nurs Res, 2002; 15(3).

SZÖGI, Titanilla et al. Examination of Longitudinal Alterations in Alzheimer's Disease-Related Neurogenesis in an APP/PS1 Transgenic Mouse Model, and the Effects of P33, a Putative Neuroprotective Agent Thereon. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 18, p. 10364, 2022.

WEGMANN, Susanne; BIERNAT, Jacek; MANDELKOW, Eckhard. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. **Current Opinion in Neurobiology** v. 69, p. 131-138, 2021.

YAMASHITA, Ken-ichiro et al. Long-term effect of acetylcholinesterase inhibitors on the dorsal attention network of Alzheimer's disease patients: a pilot study using resting-state functional magnetic resonance imaging. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, p. 810206, 2022.